

Das portalvenöse Anreicherungsverhältnis von Nebennieren und Milz als kurzfristiger Mortalitätsprädiktor bei Intensivpatienten

The Portal-Venous Enhancement Ratio of the Adrenal Glands and Spleen as a Short-Term Predictor of Mortality in Intensive Care Patients

Autoren

Robert Winzer^{1,2}, Ralf-Thorsten Hoffmann¹, Dieter Fedders^{1,3} 

Institute

- 1 Institute and Policlinic for Diagnostic and Interventional Radiology, Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Germany
- 2 Department of Nuclear Medicine, University Hospital, Carl Gustav Carus University, TU Dresden, Germany
- 3 Institute for Diagnostic and Interventional Radiology, Municipal Hospital Chemnitz, Germany

Key words

intensive care unit, mortality prediction, adrenal gland, spleen

eingereicht 30.11.2021

akzeptiert 12.04.2022

online publiziert 08.06.2022

Bibliografie

Fortschr Röntgenstr 2022; 194: 1250–1257

DOI 10.1055/a-1830-7412

ISSN 1438-9029

© 2022, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Dieter Fedders

Radiology, Universitätsklinikum Dresden, Institute and Policlinic for Diagnostic and Interventional Radiology, TU Dresden, 01307 Dresden, Germany

Tel.: +49/3 51/4 58 22 59

Dieter.Fedders@uniklinikum-dresden.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Bei vital bedrohten Intensivpatienten zeigten erste Ergebnisse, dass ein konträres Kontrastmittelverhalten von Nebennieren (\uparrow) und Milz (\downarrow) in der portalvenösen CT mit einer erhöhten Mortalität in den folgenden Tagen bis zu einem Monat assoziiert ist, wobei die kurzfristige Mortalität am besten vorhergesagt wurde. Ziel der Studie ist die Validierung des in einer Pilotstudie bestimmten Nebennieren-Milz-Dichteverhältnisses bezüglich der Mortalitätsvorhersage.

Methoden 371 portalvenöse CT-Scans von 203 Intensivpatienten (127 Männer, Alter: $68,1 \pm 14,4$ Jahre) wurden in die retrospektive Analyse eingeschlossen. Ausgewertet wurden die Region-of-interest (ROI)-basierten Hounsfield-Einheiten von Nebennieren, Milz sowie deren Verhältnis. Mit dem Matthews-Korrelationskoeffizienten (MCC) und der ROC-Analyse wurde ein Schwellenwert für das Nebennieren-Milz-Verhältnis bezüglich der 72-Stunden-Mortalität bestimmt. Die Klassifikationsgüte bezüglich Überlebenden und Versterbenden wurde am aktuellen Kollektiv für den in einer Pilotstudie ermittelten sowie dem aktuellen Schwellenwert bestimmt. Mit der Precision-Recall-Curve (PRC) wurde der Einfluss von Patienten mit geringer vitaler Gefährdung auf die ROC überprüft.

Ergebnisse Der aktuelle Schwellenwert von 1,37 für das Nebennieren-Milz-Verhältnis ergibt eine gute Trennschärfe zwischen Versterbenden und Überlebenden (MCC: 0,87; Sensitivität: 83,7%; Spezifität: 99,1%; PPV: 93,2%; NPV: 97,6%) und differiert nur gering vom in der Pilotstudie ermittelten Schwellenwert von 1,41.

Schlussfolgerung Das portalvenöse Nebennieren-Milz-Verhältnis hat als reproduzierbarer bildbasierter prognostischer Marker eine hohe Vorhersagekraft für das kurzfristige Versterben von Intensivpatienten. Er eignet sich daher als Indikator für ein hohes Risiko innerhalb von 72 h nach der Bildgebung zu versterben.

Kernaussagen:

- Im Schock sind computertomografisch Perfusionsveränderungen der Bauchorgane zu beobachten.
- Diese Veränderungen werden unter dem Begriff CT-Hyoperfusionskomplex zusammengefasst.
- Organanreicherungsverhältnisse lassen Aussagen bezüglich des kurzfristigen Überlebens des Patienten zu.
- Dabei erweist sich das portalvenöse Nebennieren-Milz-Verhältnis als suffizienter Prognoseparameter für die Mortalität.

Zitierweise

- Winzer R, Hoffmann R, Fedders D. The Portal-Venous Enhancement Ratio of the Adrenal Glands and Spleen as a Short-Term Predictor of Mortality in Intensive Care Patients. Fortschr Röntgenstr 2022; 194: 1250–1257

ABSTRACT

Background In critically ill ICU patients, initial results showed that opposite enhancement of the adrenal glands (↑) and spleen (↓) on portal venous CT scans was associated with increased mortality over the next days to a month, with short-term mortality being best predicted. The study aimed to validate the adrenal-to-spleen ratio determined in a pilot study concerning mortality prediction.

Method 371 portal venous CT scans of 203 ICU patients (127 men, age: 68.1 ± 14.4 years) were included in the retrospective analysis. Region-of-interest (ROI)-based Hounsfield units of the adrenal glands and the spleen and their density ratio were evaluated. The Matthews correlation coefficient (MCC) and ROC analysis were used to establish a threshold for the adrenal-to-spleen ratio regarding mortality within 72 hours of imaging. The quality of the classification of survivors and deceased patients in

the current collective based on the threshold determined in a pilot study and on the current threshold was determined. The precision-recall curve (PRC) was used to test the influence of the addition of patients with low vital risk on the ROC.

Results The current threshold of 1.37 for the adrenal-to-spleen ratio provides good discriminatory power between those who died and those who survived (MCC: 0.87; sensitivity: 83.7%; specificity: 99.1%; PPV: 93.2%; NPV: 97.6%) and differs only slightly from the threshold of 1.41 determined in the pilot study, which consequently has comparable discriminatory power.

Conclusion As a reproducible image-based prognostic marker, the portal venous adrenal-to-spleen ratio has a high predictive power for short-term death in ICU patients. It is, therefore, suitable as an indicator of high risk of death within 72 hours after imaging.

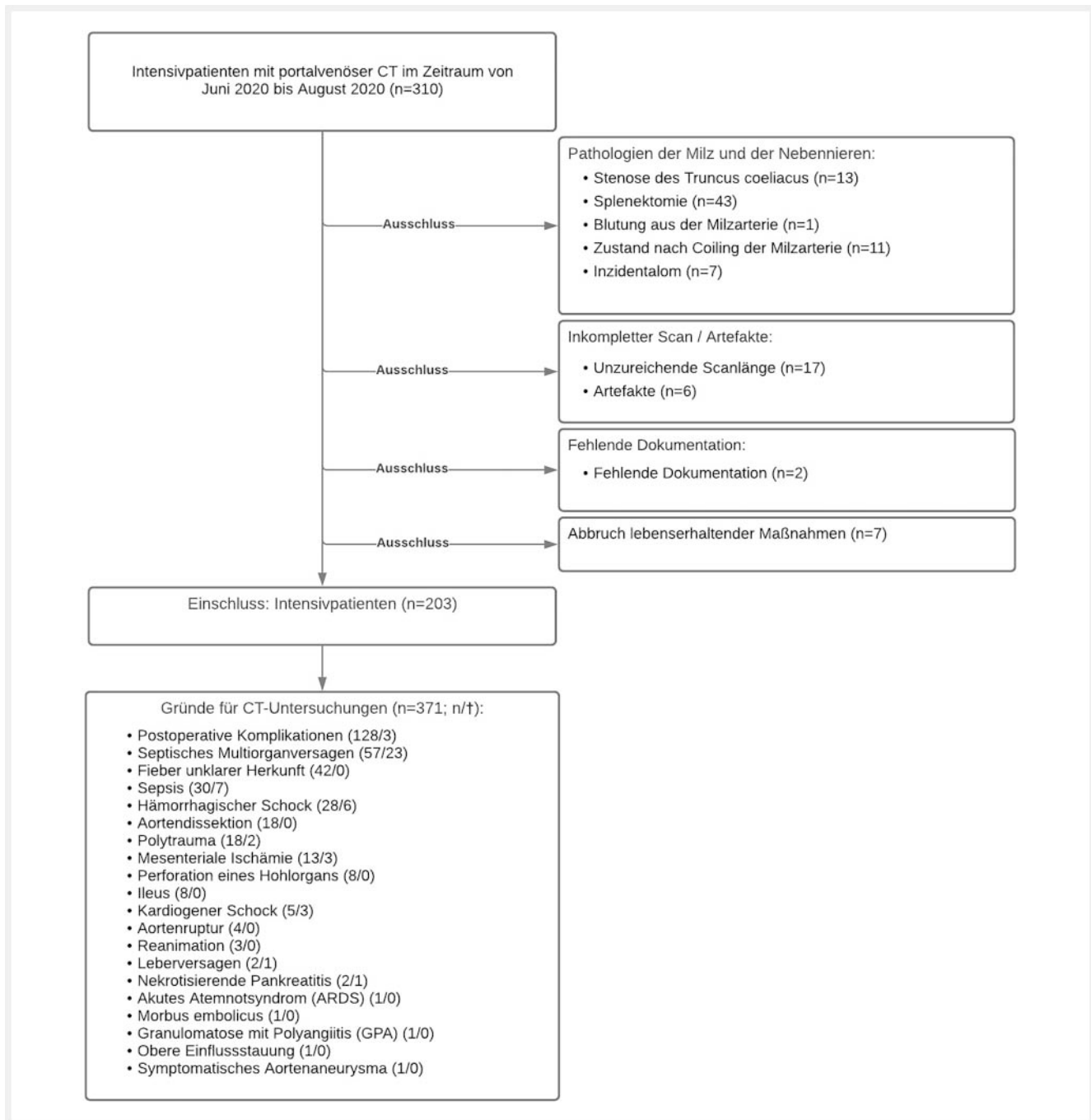
Einleitung

Der CT-Hypoperfusionskomplex [1–5] umfasst eine Vielzahl von Bildgebungsmerkmalen, die beim Vorliegen einer ausgeprägten Hypoperfusion im Rahmen von meist lebensbedrohlichen Zuständen an Organen beobachtbar sind. Ende der 80er Jahre wurde der CT-Hypoperfusionskomplex zunächst bei polytraumatisierten Kindern beschrieben. Dabei zeigten sich im Rahmen eines hypovolämischen Schocks Perfusionsveränderungen an Gastrointestinaltrakt, Pankreas und Milz [6]. Die klinischen Zeichen für einen Schock sind oftmals nicht verlässlich, sodass besonders bei kritischen Patienten ohne das Vorliegen von Schocksymptomen ein bildmorphologischer Indikator Aussagen über einen reduzierten hämodynamischen Gesamtzustand und eine radiologische Identifikation von „patients at risk“ versprach. Es erschienen in der Folge vereinzelte auf Intensivpatienten fokussierte Studien, die neben dem klassischen „Flat-cava“-Zeichen der Vena cava inferior [7] weitere Organe untersuchten. Elst et al. konstatierten 2020, dass es trotz der langen Zeitspanne seit der Erstbeobachtung der Zeichen bislang „keinen Konsens über die Häufigkeit oder klinische Relevanz dieser Zeichen“ gebe [8]. Häufig zeigen sich beim CT-Hypoperfusionskomplex eine verminderte Anreicherung der Milz [9], eine verstärkte Anreicherung der Nebennieren [10] sowie eine verstärkte Anreicherung der Aorta [11, 12]. Qualitativen Beschreibungen folgten ROI (region of interest)-basierte Analysen des Anreicherungsverhaltens einzelner Organe oder Messungen von Organ- und Gefäßdiametern, die im Gruppenvergleich ein erhöhtes Mortalitätsrisiko ergaben. Das Über- oder Unterschreiten arbiträrer Schwellenwerte [13, 14] wurde vereinzelt für Klassifikationszwecke genutzt und ermöglichte in begrenztem Maße individuelle Risikoassessungen [14].

Im Fokus der hier vorgestellten Studie stehen Intensivpatienten. Im klinisch-radiologischen Alltag fielen uns bei einer Vielzahl dieser Patienten hyperdense Nebennieren in der kontrastmittelgestützten CT auf, wobei einige Patienten in den Folgetagen verstarben. Die unterschiedlichen Ansätze vorangegangener Studien bezüglich der Auswahl der Kontrastmittelphasen und der Organe bewogen uns zunächst zu einem systematischen Vergleich des Anreicherungsver-

haltens in der arteriellen und portalvenösen Phase auf Grundlage ROI-basierter Messungen [15, 16]. Wir fokussierten uns auf die Nebennieren und die Milz sowie die großen Abdominalgefäße. Die portalvenöse Kontrastmittelphase zeigte in ROC (receiver operating characteristics)-Analysen den stärksten Zusammenhang zwischen Organdichtewerten und Mortalität auf. In dieser Phase besitzen schon die Organdichten für sich einen substanziellen Vorhersagewert, innerhalb der ersten 3 Tage nach Bildgebung zu versterben [15]. Die Güte der Vorhersage wird jedoch entscheidend gesteigert, wenn die Organdichtewerte entweder in Relation zueinander oder zu den großen Abdominalgefäßen gesetzt werden [16]. Als aussagekräftigster Parameter für die kurzfristige Mortalitätsvorhersage bei kritisch kranken Patienten stellte sich in einer Pilotstudie an 133 Patienten das Verhältnis der Dichtewerte der Nebennieren zur Milz heraus. Bei Überschreiten eines Schwellenwertes von 1,41 war die Wahrscheinlichkeit des Versterbens überaus hoch [16] mit den besten Prognoseergebnissen für die 72-Stunden-Mortalität.

Die Organparameter waren einfach und schnell messbar und zudem gut reproduzierbar. Daher erschien uns das Nebennieren-Milz-Verhältnis als bildbasiertes Screening-Instrument zur Identifikation kurzfristig lebensbedrohlicher Zustände bei kritisch Kranken gut geeignet zu sein. Allerdings wurde dieser Prädiktor bislang nicht hinsichtlich seiner Stabilität unter Zugrundelegung einer größeren und differenter Prüfkohorte untersucht. Dies war das Ziel der vorliegenden Studie. Bei der neuen Kohorte fanden nicht nur vitale, sondern jegliche Anlässe für eine Bildgebung Berücksichtigung, um so eine repräsentative Gruppe von Intensivpatienten mit Bedarf an radiologischer Bildgebung zu rekrutieren. Es sollte überprüft werden, ob der in der Pilotstudie ermittelte Schwellenwert aus dem Organverhältnis von Nebennieren zur Milz bei Anwendung auf die neue Kohorte ebenfalls eine gute Diskrimination zwischen Versterbenden und Überlebenden erlaubt. Zudem sollte überprüft werden, ob der an der neuen Kohorte ermittelte neue Schwellenwert wesentlich vom in der Pilotstudie ermittelten Schwellenwert differiert und eine etwaige Differenz zu relevanten Unterschieden in der prognostischen Güte beider Schwellenwerte hinsichtlich des kurzfristigen Überlebens führt.



► **Abb. 1** Studienablaufplan mit Gründen/Anzahl der ausgeschlossenen/eingeschlossenen Patienten. † = Anzahl der verstorbenen Patienten.

Material und Methoden

Patienten und Studiendesign

Das Ethikkomitee genehmigte die retrospektive Studie (EK 414 092 019). Wir haben das Radiologie-Informationssystem (RIS) unserer Einrichtung nach Patienten durchsucht, die zwischen Juni und August 2020 während ihres intensivmedizinischen Aufenthalts eine kontrastmittelverstärkte CT des Abdomens in der portalvenösen Phase erhalten haben. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Pathologien der Milz und Nebennieren, fehlender

Dokumentation und Tod durch Abbruch der lebenserhaltenden Maßnahmen. Es erhielten 290 auf der Intensivstation betreute Patienten einen abdominalen CT-Scan. 371 CT von 203 Intensivpatienten (127 männlich, Alter: $68,1 \pm 14,4$ Jahre) erfüllten die Einschlusskriterien (► **Abb. 1**).

CT-Bildakquisition und Nachbearbeitung

Die Patienten wurden mit einem 128- oder einem 192-Schicht-Scanner (Somatom Definition AS oder Edge bzw. Force, Siemens, Forchheim, Deutschland) untersucht. Alle Untersuchungen

► **Tab. 1** Ergebnisse des t-Tests für 2 Stichproben (gleiche Stichprobenvarianz)/Welchs t-Test (ungleiche Stichprobenvarianz) für die 24-, 48- und 72-Stunden-Sterblichkeit.

Überlebende vs. Verstorbene	Nebennieren (HU)	Milz (HU)	Nebennieren-Milz-Verhältnis
24-Stunden-Sterblichkeit	84.95 ± 24.96 vs. 113.60 ± 34.42 (Welchs t-Test; p = 0.0016)	90.79 ± 29.42 vs. 54.61 ± 20.71 (t-Test; p < 0.0001)	1.00 ± 0.50 vs. 2.58 ± 1.47 (Welchs t-Test; p = 0.0001)
48-Stunden-Sterblichkeit	83.72 ± 22.88 vs. 109.70 ± 38.86 (Welchs t-Test; p = 0.0002)	93.07 ± 28.00 vs. 57.48 ± 26.70 (t-Test; p < 0.0001)	0.94 ± 0.36 vs. 2.34 ± 1.29 (Welchs t-Test; p < 0.0001)
72-Stunden-Sterblichkeit	82.92 ± 22.49 vs. 108.52 ± 35.95 (Welchs t-Test; p < 0.0001)	94.47 ± 27.23 vs. 57.03 ± 25.65 (t-Test; p < 0.0001)	0.89 ± 0.16 vs. 2.32 ± 1.24 (Welchs t-Test; p < 0.0001)

erfolgten mit 110 kV und automatischer Röhrenstrommodulation (CAREdose 4D, Siemens). Die Kontrastmittelgabe erfolgte durch die Injektion von 1 ml/kg KG nichtionischem iodiertem Kontrastmittel (Ultravist 370 mg/kg, Bayer Schering Pharma, Berlin, Deutschland oder Solutrast 370 mg/kg, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland) mit einer Flussrate von 3–4 ml/s, gefolgt von 50 ml Kochsalzlösung. Die portalvenöse Phase wurde 70 Sekunden nach Beginn der Kontrastmittelinjektion erhoben und in unserem Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (IMPAX Agfa HealthCare, Bonn, Deutschland) hinterlegt.

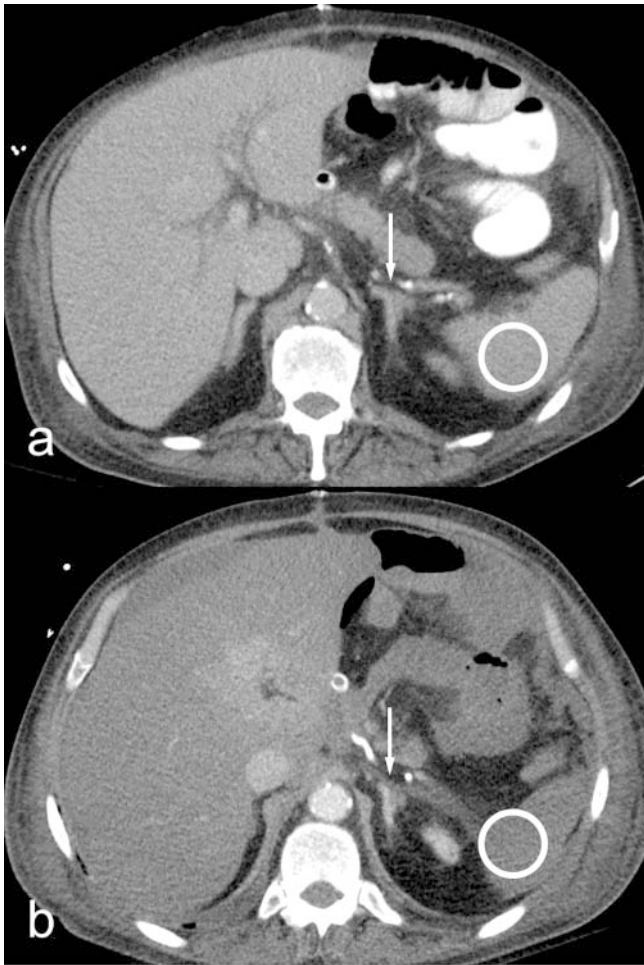
Bildauswertung

Ein Radiologe mit 4,5 Jahren Erfahrung in der abdominalen CT beurteilte die CT-Untersuchungen. Die Auswertung der Bilddaten erfolgte an einer PACS-Workstation (IMPAX Agfa HealthCare, Bonn, Deutschland). Die Kontrastierung der Nebennieren und der Milz wurde auf Bildern der portalvenösen Phase in 3 mm-Schichten analysiert. Für die quantitative Analyse wurden die Hounsfield-Einheiten (HE) vorzugsweise in der Konfluenz beider Nebennierenschenkel durch ROI-Messungen in axialen Schnitten bestimmt und gemittelt. Alle Messungen wurden in stark vergrößerten Bildern durchgeführt, um angrenzendes Fett zu vermeiden. Die HE der Milz wurde durch Platzierung von 3 kreisförmigen ROI (2,0 cm² groß) auf 3 verschiedenen axialen Ebenen durch das kraniale, mittlere und kaudale Drittel der Milz in der portalvenösen Phase ermittelt [9]. Durch kleine Milzinfarkte bedingte hypodense dreieckige Bereiche an der Milzperipherie wurden nicht in die Messung einbezogen. Der gemittelte HE-Wert wurde für die Datenanalyse verwendet. Das dimensionslose Nebennieren-Milz-Verhältnis wurde definiert durch die mittlere HE der Nebennieren geteilt durch die mittlere HE der Milz.

Statistische Auswertung

Die Datenanalyse wurde mit MedCalc 19.6.1 (MedCalc Software bvba, Ostende, Belgien) durchgeführt. Merkmale der Studienpo-

pulation wurden durch Mittelwerte und Standardabweichungen für kontinuierliche Variablen angegeben. Nach der Berechnung der Nebennieren-Milz-Verhältnisse aus den Organdichtewerten wurden die Patienten anhand des in Pilotstudien definierten Schwellwertes für die 72-Stunden (= Kurzzeit)-Mortalität klassifiziert. Zudem wurden anhand der Datenpunkte und den zugeordneten binären Konfusionsmatrizen der aktuellen ROC-Kurve für die 72-Stunden-Mortalität die zugehörigen Matthews-Korrelationskoeffizienten (MCC) berechnet und für den maximalen MCC der aktuelle Schwellenwert für das Nebennieren-Milz-Verhältnis sowie die Fläche unter der Kurve (AUC), Sensitivität, Spezifität, positiver (PPV) und negativer prädiktiver Vorhersagewert (NPV) sowie positives und negatives Likelihood-Verhältnis ermittelt [17]. Als Maximierungskriterium diente sowohl in der Pilot- als auch der aktuellen Studie der MCC, da in balancierten und unbalancierten Datensätzen ein Prädiktor dann einen hohen MCC erreicht, wenn er die meisten Fälle unter Berücksichtigung aller Kategorien der Konfusionsmatrix richtig klassifiziert [18, 19]. Es erfolgte zusätzlich die Berechnung der Fläche unter der Precision-Recall-Kurve (PRC). Die PRC als Performance-Metrik sollte den Einfluss des Einschlusses von überlebenden Patienten mit unterschwelligem Nebennieren-Milz-Verhältnis zur neuen Kohorte und der dadurch potenziell relevanten Zunahme der Imbalance von versterbenden zu überlebenden Patienten berücksichtigen. Diese kann durch die Erhöhung der Spezifität in einer ROC-Kurve mit erhöhter Fläche unter der ROC-Kurve und damit einem vermeintlich besseren Testergebnis resultieren. Der allein in der PCR adressierte positive Vorhersagewert (= Precision) ist für die Einschätzung wichtig, ob Patienten mit einem überschwelligen Nebennieren-Milz-Verhältnis tatsächlich versterben. Nur eine Verbesserung der PCR indiziert eine tatsächlich bessere Test-Performance. Für den besten Mortalitätsprädiktor werden ROC, PRC, relative Chance und relatives Risiko dargestellt [20, 21]. Die statistische Signifikanz wurde als p < 0,05 definiert.



► **Abb. 2 a** Initialer abdominal portalvenöser CT-Scan eines 53-jährigen Patienten mit Z. n. Gastrektomie. Der weiße Pfeil zeigt auf die Nebenniere (gemittelte Dichtewerte der Nebennieren: ≈ 72); der weiße Kreis liegt in der Milz (gemittelte Dichtewerte der Milz: ≈ 72 ; Nebennieren-Milz-Verhältnis: ≈ 1). Der Patient überlebte die auf die Bildgebung folgenden 72 Stunden. **b** Erneuter abdominal portalvenöser CT-Scan desselben Patienten zu einem späteren Zeitpunkt, jetzt aufgrund vitaler Gefährdung. Der weiße Pfeil zeigt auf die Nebenniere (gemittelte Dichtewerte der Nebennieren: ≈ 107); der weiße Kreis liegt in der Milz (gemittelte Dichtewerte der Milz: ≈ 24 ; Nebennieren-Milz-Verhältnis: $\approx 4,46$). Der Patient verstarb innerhalb der nächsten 72 Stunden an septischem Multiorganversagen.

Ergebnisse

Patienten-Outcome

20 Intensivpatienten (9,9 %) verstarben innerhalb der ersten 24 Stunden, 38 Patienten (18,7 %) innerhalb von 48 Stunden und 49 Patienten (24,1 %) innerhalb von 72 Stunden nach der Bildgebung. Für alle Zeitintervalle gab es einen signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich von verstorbenen und überlebenden Patienten für sowohl die Dichte von Milz und Nebennieren als auch dem Nebennieren-Milz-Verhältnis, wobei die Gruppe der Überlebenden im Mittel ein Nebennieren-Milz-Verhältnis von klei-

ner oder gleich 1, die Verstorbenen dagegen von ca. 2,4 bis 2,6 aufwiesen (► **Tab. 1**; ► **Abb. 2**).

Validierung der Prognosegüte des in der Pilotstudie bestimmten ROC-basierten Nebennieren-Milz-Schwellenwert-Verhältnisses hinsichtlich der 72-Stunden-Mortalitätsvorhersage

Nach der Klassifizierung der Daten auf Basis des in der Pilotstudie bestimmten Schwellenwertes des Nebennieren-Milz-Verhältnisses von 1,41 wurden 96 % der Intensivpatienten (= Genauigkeit) korrekt in der Konfusionsmatrix hinsichtlich der Zuweisung zu einem überschwelligen bzw. unterschwelligen Nebennieren-Milz-Verhältnis als auch dem Überleben oder Versterben innerhalb von 72 Stunden nach Bildgebung klassifiziert (Sensitivität = 81,63 %, Spezifität = 99,07 %, PPV = 93,00 %, NPV = 97,30 %, +L = 87,62, -L = 0,19). Wie in der Pilotstudie zeigte sich eine hohe Trennschärfe für die Mortalitätsvorhersage für das Nebennieren-Milz-Verhältnis (AUC = 0,97) mit hohen Sensitivitäten und hohen Spezifitäten. Bei einem Schwellenwert von 1,41 wurden 13 von 371 Datensätzen falsch klassifiziert (falsch positiv: 3, falsch negativ: 10).

Prognosegüte der ROC-basierten aktuellen Organschwellenwerte von Nebenniere und Milz hinsichtlich der 72-Stunden-Mortalitätsvorhersage

Mit einem niedrigen MCC und einer sehr geringen Sensitivität ist der Nebennierenschwellenwert für sich genommen als Prognosefaktor nicht tauglich (► **Tab. 2**). Die Milz weist generell deutlich bessere Werte für die einzelnen prognostischen Parameter auf, hat jedoch eine unzureichende Sensitivität.

Prognosegüte des ROC-basierten aktuellen Nebennieren-Milz-Schwellenwert-Verhältnisses hinsichtlich der 72-Stunden-Mortalitätsvorhersage

Der an der aktuellen Kohorte ermittelte Schwellenwert für das Nebennieren-Milz-Verhältnis von 1,37 weicht nur geringfügig vom in der Pilotstudie ermittelten Schwellenwert ab und weist eine geringfügig höhere Sensitivität von 83,67 % (95 % CI: 70,3–92,7) und eine identische Spezifität von 99,07 % (95 % CI: 97,3–99,8) für ein Versterben innerhalb der ersten 3 Tage nach Bildgebung (AUC = 0,97, $p < 0,0001$, MCC = 0,87) auf (► **Abb. 3**, ► **Tab. 2**).

Der positive Likelihood-Quotient betrug 89,55 (95 % CI: 28,9–278,9), der negative Likelihood-Quotient betrug 0,16 (95 % CI: 0,09–0,3) mit einer daraus resultierenden Nachtest-Wahrscheinlichkeit von ca. 93 % bei einer Vortest-Wahrscheinlichkeit von 24,1 % (72-Stunden-Mortalität). Die relative Chance betrug 544,95 (95 % CI: 139,01–2136,45); das relative Risiko 38,09 (95 % CI: 19,12–75,87).

Bei einem Schwellenwert von 1,37 wurden 11 von 371 Datensätzen (falsch positiv: 3, falsch negativ: 8) falsch klassifiziert.

PRC-Analyse für die 72-Stunden-Mortalität

In der PRC (► **Abb. 4**) ergab sich bei einem Schwellenwert des Nebennieren-Milz-Verhältnisses von 1,37 eine hohe Sensitivität und mit 93,2 % richtigen Vorhersagen ein hoher PPV (PRAUC = 0,922).

► **Tab. 2** Ergebnisse der ROC-Analyse der untersuchten Mortalitätsprädiktoren. Cut-off-Werte/Verhältnisse für die 72-Stunden-Mortalitätsvorhersage in der portalvenösen Phase. AUC = Fläche unter der Kurve. SENS = Sensitivität. SPEC = Spezifität. PPV = positiver prädiktiver Wert. NPV = negativer prädiktiver Wert. +LR = positive Likelihood Ratio. -LR = negative Likelihood Ratio. MCC = Matthews-Korrelationskoeffizient. PRAUC = Fläche unter der Precision-Recall-Kurve.

ROC-Analyse für 72-Stunden-Mortalitätsprädiktoren

Prädiktor	Cut-off	AUC	SENS (%)	SPEC (%)	PPV (%)	NPV (%)	+LR	-LR	p-Wert	MCC	Accuracy	PRAUC
Nebennieren	> 142 HU	0.730	16.33	98.76	66.70	88.60	13.14	0.85	<0.0001	0.29	87.88 %	0.262
Milz	≤ 43 HU	0.870	44.9	99.69	95.70	92.20	144.57	0.55	<0.0001	0.63	92.45 %	0.704
Nebennieren-Milz-Verhältnis	> 1.37	0.974	83.67	99.07	93.20	97.60	89.81	0.16	<0.0001	0.86	97.03 %	0.922

Diskussion

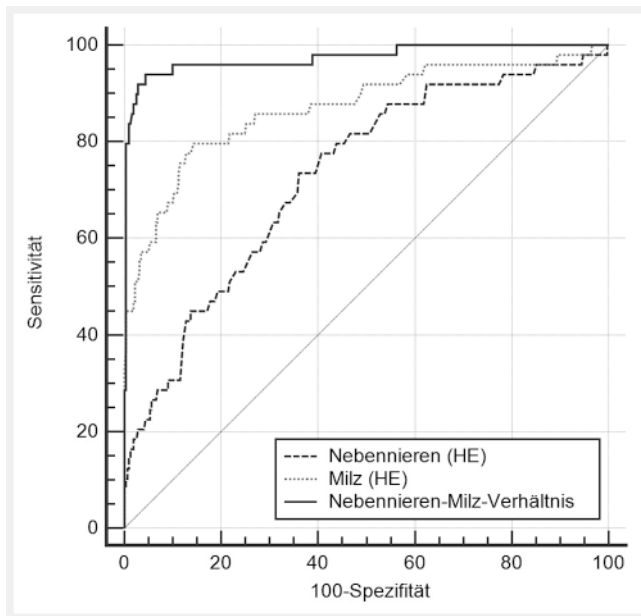
Ziel der Studie war die Bewertung der Eignung des Nebennieren-Milz-Verhältnisses als bildbasierter Screening-Parameter zur Vorhersage der Kurzzeitmortalität. Dabei wurden an einer neuen Kohorte von Intensivpatienten die Prognosegüte sowohl des in einer Pilotstudie bestimmten als auch des neu bestimmten Schwellenwertes für das Organdichteverhältnis von Nebennieren zur Milz ermittelt und verglichen. Im Unterschied zur Kohorte in der Pilotstudie mit vitaler Indikation und triphasischem Notfall-CT wurden auch Intensivpatienten ohne vitale Gefährdung eingeschlossen, da ein bildbasierter Prognoseparameter für jeglichen Intensivpatienten anwendbar sein soll.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Schwellenwerte unterschiedlicher Kohorten nur gering voneinander abweichen und das Nebennieren-Milz-Verhältnis die Kurzzeitmortalität auch bei Einbezug nicht vital gefährdeter Patienten gut vorhersagen kann.

Die Diskrimination zwischen Versterbenden und Überlebenden unter Anwendung der Schwellenwerte ist hoch, ungeachtet dessen, ob der Schwellenwert der eigenen oder der anderen Kohorte entstammt. So kann der im Prüfkollektiv ermittelte Schwellenwert des Nebennieren-Milz-Verhältnisses von 1,37 kritisch kranke Risikopatienten, die innerhalb von 3 Tagen nach der CT-Untersuchung versterben, mit hoher Sensitivität (83 %) und Präzision (93 %) identifizieren. Die Trennschärfe unter Anwendung des in der Pilotstudie ermittelten Schwellenwertes von 1,41 ergibt mit einer Sensitivität von 82 % und einer Präzision von 93 % nahezu identische Werte.

Die Milz ist ein gut perfundiertes Organ, das als Reservoir für Thrombozyten und rote Blutkörperchen gilt [15]. In lebensbedrohlichen Zuständen scheinen die Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie humorale Effekte auf die Versorgungsgefäße und das milzeigene Bindegewebe den arteriellen Zufluss zu vermindern und den venösen Abfluss zu erhöhen [6]. Diese Drainageeffekte können sich in einer Abnahme der Dichtewerte nach Kontrastmittelapplikation widerspiegeln, wie unsere Ergebnisse aus Mittelwertvergleich und ROC-Analyse zeigen.

Die Patienten mit Sepsis oder septischem Organversagen nehmen mit 23 % den größten Anteil ein, wobei jeder dritte dieser Patienten verstarb. Di Serafina et al. betonen, dass bei vergleichbaren CT-Befunden die pathogenen Mechanismen, die dem hypotensiven Schock und dem septischen Schock zugrunde liegen, recht unterschiedlich sind [22]. Erhöhte Dichtewerte der Nebennieren werden generell mit einer Aktivierung der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse in Verbindung gebracht. Es ist jedoch anzunehmen, dass die Hypothese einer verstärkten Anreicherung der Nebennieren aufgrund einer vermehrten Ausschüttung von Katecholaminen [10] in einer Stresssituation nicht hinreichend ist. So beobachteten Peng et al. in einem Kollektiv von 194 kritisch kranken Patienten mit septischem Schock ein spezielles Anreicherungsmuster der Nebennieren in der kontrastmittelverstärkten Zweiphasen-CT [23]. Dabei zeigte die zentrale Zone der Nebenniere in der arteriellen Phase eine deutlich geringere Abschwächung als die periphere Zone. Die Inzidenz dieses Zeichens lag bei hoher Mortalität in beiden Gruppen in der septischen Schockgruppe mit fast 30 % deutlich höher als in der hämorrhagischen Schockgruppe, in der kein Patient dieses Zeichen

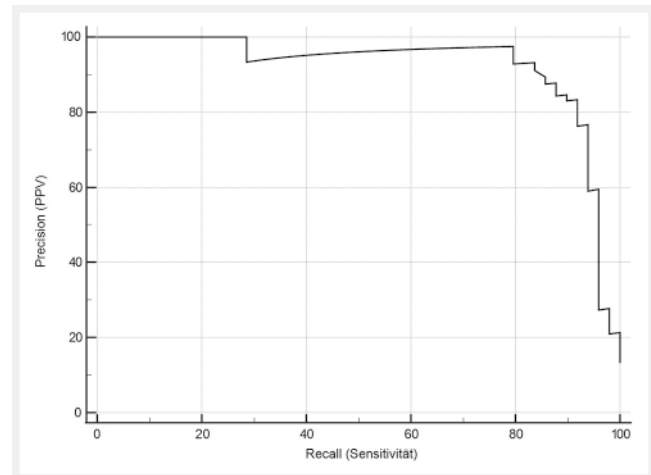


► **Abb. 3** Vergleich der ROC-Kurven bezüglich der Kurzzeit-Mortalitätsvorhersage: Von den untersuchten Prädiktoren eignet sich das Nebennieren-Milz-Verhältnis am besten für die Kurzzeit-Mortalitätsvorhersage (AUC = 0,974). Die Fläche unter der Kurve als Maß für die diagnostische Güte ist für das Nebennieren-Milz-Verhältnis signifikant größer als für die Organdichtewerte der Nebennieren (Δ AUC = 0,244; $p < 0,0001$) und der Milz (Δ AUC = 0,104; $p = 0,0013$).

aufwies. Die Autoren postulierten spezifische pathophysiologische Veränderungen während eines septischen Schocks, bei denen in der arteriellen Phase eine gestörte Mikrozirkulation der Nebenniere einen größeren Einfluss auf den zentralen Teil der Nebenniere habe mit geringerem Enhancement als in der peripheren Zone. Eine Schwellung der Nebenniere belege zudem eine funktionelle und strukturelle Schädigung. Zudem ist unklar, ob die Nebennieren-Veränderungen Epiphänome kreislaufkritischer Situationen sind oder einen direkten Zusammenhang zu diesen haben.

Einen nicht zu vernachlässigenden Mortalitäts-Faktor stellt die exogene Catecholamin-Gabe bei Intensivpatienten dar, da diese aufgrund ihres vasokonstriktiven Effektes eine bei einem relevanten Anteil der Intensivpatienten auftretende nicht okklusive mesenteriale Ischämie begünstigen kann, die mit einer hohen Mortalität einhergeht.

Eine Limitation der Studie ist ihr retrospektives Design. Eine prospektive Studie mit zusätzlicher Erfassung von Laborparametern, intensivmedizinischer Medikation sowie von Organfunktions-Scores ist daher wünschenswert. Eine weitere Limitation kann in Messungenauigkeiten begründet sein. Durch digitale Vergrößerung der relativ kleinen Nebennieren wurde versucht, etwaige Ungenauigkeiten zu minimieren. Dennoch können angrenzendes Fettgewebe und partielle Volumeneffekte die Messungen beeinflusst haben. Die Kombination von Milz- und Nebennierenmessungen zur Organverhältnisbildung kann zudem eine Fehlerfortpflanzung begünstigen, die wir durch Milzmessungen mit Mittelwertbildung unter Ausschluss dreieckiger, keilförmiger oder



► **Abb. 4** Precision-Recall-Kurven (PRC) für das Nebennieren-Milz-Verhältnis (PRAUC = 0,922). Für einen Schwellenwert von $> 1,37$ ergibt sich das beste Verhältnis von Präzision (93,2 %) zur Sensitivität (83,67 %).

inhomogener Bereiche zu begrenzen versuchten. Die Messungen in dieser Studie wurden nur durch einen Radiologen vorgenommen, da der Intraklassen-Korrelationskoeffizient der Vorstudien mit 0,90 [15, 16] eine sehr hohe Übereinstimmung der Bewerter ergab.

Das Nebennieren-Milz-Verhältnis berücksichtigt die gegensätzlichen Anreicherungsphänomene mit abnehmender Dichte der Milz und zunehmender Dichte der Nebennieren. Das Organverhältnis weist eine ausgezeichnete Trennschärfe zur Unterscheidung zwischen Verstorbenen und Überlebenden (AUC: 0,97) bezüglich der 3-Tage-Mortalität auf. Man kann annehmen, dass für dieses kurze Intervall nach der Bildgebung eine voraussichtliche Ursache, d. h. der Zustand des Intensivpatienten und Wirkung, d. h. das Versterben des Patienten, erheblich enger zusammenhängen als zu späteren Zeitpunkten. Der MCC wurde als Klassifikator gewählt, weil er eine adäquate Statistik in unausgewogenen Datensätzen mit einer deutlich höheren Anzahl von Überlebenden als Verstorbenen liefert. Die Aufnahme von Patienten mit Intensivstationsaufenthalt, aber ohne vitale Indikation und mit niedrigen Testergebnissen, d. h. in unserem Fall einem geringem Nebennieren-Milz-Verhältnis, kann generell eine ROC-Kurve erheblich verbessern, ohne die Sensitivität oder den positiven Vorhersagewert des bewerteten Parameters zu erhöhen. Die Hinzunahme der PRC als weitere Performance-Metrik ergab jedoch, dass das Nebennieren-Milz-Verhältnis in der aktuellen Kohorte ebenfalls durch einen guten positiven Vorhersagewert charakterisiert ist.

KLINISCHE RELEVANZ

- Bei einem substanziellen Anteil von Intensivpatienten ist ein konträres Anreicherungsverhalten von Nebennieren und Milz in der portalvenösen CT-Phase beobachtbar und mit einer erhöhten kurzfristigen Mortalität assoziiert.

- Die quantitative Analyse des Nebennieren-Milz-Verhältnisses bei kritisch kranken Patienten ermöglicht retrospektiv eine Aussage über das Sterbe- bzw. Überlebensrisiko in der Folgezeit, da bei Überschreiten eines Schwellenwertes von ca. 1,4 ein außergewöhnlich hohes Risiko des Versterbens innerhalb der nächsten 72 Stunden gegeben ist.
- Die Ermittlung des Nebennieren-Milz-Verhältnisses lässt sich einfach und schnell vornehmen und ist gut reproduzierbar.
- Dieser radiologische Parameter kann bei verlässlicher Reproduzierbarkeit in prospektiven Studien zur Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko des kurzfristigen Versterbens verwendet und in therapeutische Überlegungen der Intensivmediziner einbezogen werden.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Lubner M, Demertzis J, Lee JY et al. CT evaluation of shock viscera: a pictorial review. *Emergency radiology* 2008; 15: 1–11
- [2] O'Hara SM, Donnelly LF. Intense contrast enhancement of the adrenal glands: another abdominal CT finding associated with hypoperfusion complex in children. *Am J Roentgenol American journal of roentgenology* 1999; 173: 995–997
- [3] Smithson L, Morrell J, Kowalik U et al. Correlation of computed tomographic signs of hypoperfusion and clinical hypoperfusion in adult blunt trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 78: 1162–1167
- [4] Sivit CJ, Taylor GA, Bulas DI et al. Posttraumatic shock in children: CT findings associated with hemodynamic instability. *Radiology* 1992; 182: 723–726
- [5] Tarrant AM, Ryan MF, Hamilton PA et al. A pictorial review of hypovolaemic shock in adults. *Br J Radiol* 2008; 81: 252–257
- [6] Taylor GA, Fallat ME, Eichelberger MR. Hypovolemic shock in children: abdominal CT manifestations. *Radiology* 1987; 164: 479–481. doi:10.1148/radiology.164.2.3602389
- [7] Nguyen A, Plurad DS, Bricker S et al. Flat or fat? Inferior vena cava ratio is a marker for occult shock in trauma patients. *J Surg Res* 2014; 192: 263–267
- [8] Elst J, Ghijssels IE, Zuidema WP et al. Signs of post-traumatic hypovolemia on abdominal CT and their clinical importance: A systematic review. *Eur J Radiol* 2020; 124: 108800. doi:10.1016/j.ejrad.2019.108800
- [9] Enslow MS, Preece SR, Wildman-Tobriner B et al. Splenic contraction: a new member of the hypovolemic shock complex. *Abdominal radiology (New York)* 2018; 43: 2375–2383
- [10] Breslow MJ. Regulation of adrenal medullary and cortical blood flow. *Am J Physiol* 1992; 262: H1317–H1330
- [11] Bae KT, Heiken JP, Brink JA. Aortic and hepatic contrast medium enhancement at CT. Part II. Effect of reduced cardiac output in a porcine model. *Radiology* 1998; 207: 657–662. doi:10.1148/radiology.207.3.9609887
- [12] Bae KT. Intravenous contrast medium administration and scan timing at CT: considerations and approaches. *Radiology* 2010; 256: 32–61
- [13] Boos J, Schek J, Kropil P et al. Contrast-enhanced computed tomography in intensive care unit patients with acute clinical deterioration: impact of hyperattenuating adrenal glands. *Can Assoc Radiol J* 2017; 68: 21–26
- [14] Schek J, Macht S, Klasen-Sansone J et al. Clinical impact of hyperattenuation of adrenal glands on contrast-enhanced computed tomography of polytraumatized patients. *Eur Radiol* 2014; 24: 527–530
- [15] Winzer R, Martin R, Kühn JP et al. Adrenal glands enhancement in computed tomography as predictor of short-and intermediate term mortality in critically ill patients. *Clin Imaging* 2021; 70: 56–60. doi:10.1016/j.clinimag.2020.10.033
- [16] Winzer R, Martin R, Kaiser D et al. Bilateral adrenal enhancement revised-adrenal-to-spleen ratio as an appropriate mortality predictor. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46: 2107–2114. doi:10.1007/s00261-020-02886-9
- [17] Simundic AM. Measures of diagnostic accuracy: basic definitions. *Ejifcc* 2009; 19: 203–211
- [18] Chicco D, Jurman G. The advantages of the Matthews correlation coefficient (MCC) over F1 score and accuracy in binary classification evaluation. *BMC Genomics* 2020; 21: 6. doi:10.1186/s12864-019-6413-7
- [19] Baldi P, Brunak S, Chauvin Y et al. Assessing the accuracy of prediction algorithms for classification: an overview. *Bioinformatics* 2000; 16: 412–424
- [20] Saito T, Rehmsmeier M. The precision-recall plot is more informative than the ROC plot when evaluating binary classifiers on imbalanced datasets. *PLoS One* 2015; 10: e0118432
- [21] Glas AS, Lijmer JG, Prins MH et al. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003; 56: 1129–1135
- [22] Di Serafino M, Viscardi D, Iacobellis F et al. Computed tomography imaging of septic shock. Beyond the cause: the “CT hypoperfusion complex”. A pictorial essay. *Insights Imaging* 2021; 12: 70
- [23] Peng Y, Xie Q, Wang H et al. The hollow adrenal gland sign: a newly described enhancing pattern of the adrenal gland on dual-phase contrast-enhanced CT for predicting the prognosis of patients with septic shock. *Eur Radiol* 2019; 29: 5378–5385